

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND

MARKENAMT

# Offenlegungsschrift

## DE 199 10 188 A 1

⑯ Int. Cl. 7:

**A 61 L 27/02**

A 61 F 2/00

A 61 F 2/04

A 61 M 29/00

⑯ Aktenzeichen: 199 10 188.4

⑯ Anmeldetag: 9. 3. 1999

⑯ Offenlegungstag: 11. 5. 2000

⑯ Innere Priorität:

198 50 352. 0 02. 11. 1998  
199 07 006. 7 18. 02. 1999

⑯ Anmelder:

Brandau, Wolfgang, 48161 Münster, DE; Fischer, Alfons, 45239 Essen, DE; Sawitowski, Thomas, 45130 Essen, DE; Schmid, Günter, 42555 Velbert, DE

⑯ Vertreter:

Patentanwälte Gesthuysen, von Rohr, Weidener, Häckel, 45128 Essen

⑯ Erfinder:

gleich Anmelder

⑯ Entgegenhaltungen:

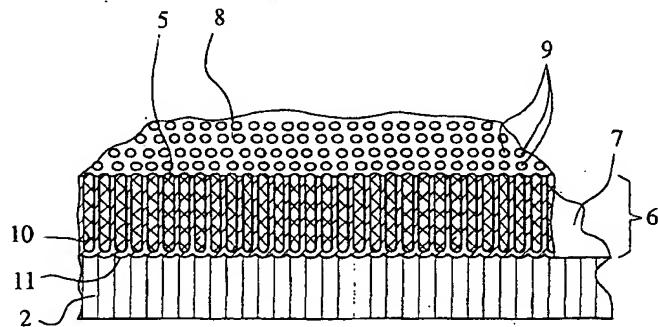
DE	43 11 772 A1
DE	40 40 850 A1
DE	32 41 989 A1
US	54 78 237
US	48 18 572
EP	08 75 218 A2
EP	06 08 997 A1
EP	05 20 721 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Implantat

⑯ Es werden ein Implantat, eine Verwendung und Verfahren zur Herstellung eines Implantats vorgeschlagen. Das Implantat weist eine vorzugsweise aus Aluminiumoxid bestehende Deckschicht auf, die vorzugsweise mit Hohlräumen zur Aufnahme eines therapeutischen Mittels versehen ist, das im implantierten Zustand wieder abgegeben wird.



DE 199 10 188 A 1

DE 199 10 188 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Implantat gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1, eine Verwendung eines Implantats und Verfahren zur Herstellung eines Implantats gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 26 bzw. 30.

Hier ist unter dem Begriff "Implantat" zunächst im engeren Sinne ein in den Körper eines Tieres oder eines Menschen zumindest vorübergehend einzusetzendes Element, das beispielsweise therapeutische, Stütz- und/oder Gelenkfunktionen ausüben kann, wie temporäre Implantate, beispielsweise sogenannte "Seeds", oder Stents zur Tumorbehandlung bzw. -therapie, Tracheal-Stents und dgl., zu verstehen. Im weiteren Sinne sind hierunter jedoch auch mit dem Körper von außen, insbesondere vorübergehend in Kontakt bringbare Elemente o. dgl. zu verstehen.

Implantate in Form von Stents werden beispielsweise zur Abstützung aufgeweiteter Gefäße eingesetzt. Diese röhrenförmigen Einsätze werden nach der Aufweitung verengter Gefäße eingeführt und anschließend radial aufgeweitet, so daß die Stents die Gefäßwandungen innenseitig abstützen.

Die Stents wachsen innerhalb von etwa ein bis drei Monaten in die Gefäßwände ein. Zur Vermeidung eines überschließenden Wachstums der Gefäßwände nach innen, was zu einer Restenose, also einer Wiederverengung, führen kann, hat sich eine lokale radioaktive Bestrahlung der Gefäßwände bewährt. Außerdem kann es sinnvoll sein, Medikamente möglichst lokal wirken zu lassen, um zum Beispiel eine Abstoßung des Implantats zu verhindern oder beispielsweise eine lokale Tumorbehandlung durchzuführen.

Aus der CA-A-2 235 031 ist bereits ein Stent bekannt, der in einer Ausführungsform einen nicht porösen Träger mit einer porösen Deckschicht aufweist. Die poröse Deckschicht ist aus gesinterten Metallpartikeln gebildet. Ein Medikament bzw. therapeutisches Mittel ist in den Poren der porösen Deckschicht aufgenommen und kann, wenn die poröse Deckschicht von einer beispielsweise auflösbarer oder durchlässiger Abdeckschicht überdeckt ist, im implantierten Zustand von dem Stent wieder abgegeben werden. Ggf. kann auch ein radioaktives Material als Medikament eingesetzt werden.

Bei dem bekannten Stent ist nachteilig, daß die gesinterten Metallpartikel der porösen Deckschicht sehr ungleichmäßige, undefinierte Poren bilden. Im Falle eines abzugebenden Medikaments wird dementsprechend nur ein verhältnismäßig undefiniertes Abgabeverhalten erreicht.

Die Festigkeit und mechanische Belastbarkeit der aus zusammengesinterten Metallpartikeln gebildeten Deckschicht sind insbesondere bei einer Verformung des Stents nicht sehr gut. Insbesondere besteht die Gefahr, daß sich zumindest einzelne Metallpartikel aus der Deckschicht lösen. Zudem besteht die Gefahr einer Segmentierung der Deckschicht, insbesondere beim radialen Aufweiten des Stents. Hierbei besteht jeweils die Gefahr, daß beispielsweise der Blutkreislauf Teile der Deckschicht an andere Körperstellen mit unerwünschten Folgen transportiert. Dieses Risiko ist besonders hoch bei Einsatz von radioaktivem Material, das als Medikament bzw. therapeutisches Mittel in der porösen Deckschicht fixiert bleiben sollte.

Außerdem steht bei metallischen Implantaten insbesondere Nickel im Verdacht, ein übermäßiges Zellwachstum, insbesondere im Bereich um ein eingesetztes Implantat herum, zumindest zu fördern. Weitere Metalle, die ebenfalls von Körperflüssigkeiten, wie Blut, aus Metallocberflächen – wenn auch nur in geringem Maße – gelöst werden können, werden außerdem zunehmend für unerwünschte Folgen oder zumindest nicht überschaubare Reaktionen im Körper verantwortlich gemacht. Insofern ist die große Fläche der

Metallpartikel der porösen Deckschicht des bekannten Stents, die mit Körperflüssigkeiten oder in die poröse Deckschicht hineinwachsendes Körpergewebe in Kontakt treten kann, besonders nachteilig.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Implantat und Verfahren zur Herstellung eines Implantats bereitzustellen sowie eine Verwendung eines Implantats anzugeben, so daß ein insbesondere als Stent ausgebildetes Implantat verhältnismäßig einfach herstellbar ist und unter Vermeidung der vorgenannten Nachteile des Standes der Technik ein übermäßiges Zellwachstum vermieden bzw. zumindest minimiert werden kann, wobei insbesondere ein therapeutisches Mittel vom Implantat aufnehmbar und gegebenenfalls im implantierten Zustand lokal abgebar ist.

Die obige Aufgabe wird durch ein Implantat gemäß Anspruch 1, eine Verwendung gemäß Anspruch 24 oder ein Verfahren gemäß Anspruch 26 bzw. 30 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Gemäß einem wesentlichen Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein vorschlagsgemäßes Implantat mit einem Träger und einer Deckschicht versehen, wobei die Deckschicht zumindest im wesentlichen aus Metallocid und/oder keramischem Material besteht. Insbesondere besteht die Deckschicht im wesentlichen aus Aluminium-, Magnesium-,

Tantal-, Eisen- und/oder Titanoxid. Eine derartige Deckschicht ist verhältnismäßig einfach herstellbar, beispielsweise durch elektrolytische Abscheidung und Oxidierung, und bildet eine hochgradig chemisch und mechanisch stabile, insbesondere sehr dichte Beschichtung des Trägers.

Diese Beschichtung kann zumindest weitgehend ein (ionisches) Lösen von Nickel oder anderen Metallen aus dem Träger verhindern. So kann ein durch die gelösten Metalle induziertes übermäßiges Zellwachstum in der Umgebung bzw. in dem Anlagebereich des Implantats zumindest minimiert werden.

In ganz besonders bevorzugter Ausgestaltung weist die Deckschicht eine Vielzahl von definierten Hohlräumen mit separaten Öffnungen zur Oberfläche der Deckschicht zur Aufnahme mindestens eines therapeutischen Mittels auf.

Unter dem Begriff "Hohlräume" sind hier beispielsweise auch definierte Fehlstellen in Kristallgefügen oder dergleichen zu verstehen, die zur Aufnahme eines therapeutischen Mittels geeignet sind.

Durch die Ausbildung definierter und insbesondere von einander getrennter Hohlräume in der Deckschicht sind im Gegensatz zum Stand der Technik sehr genaue Mengen eines therapeutischen Mittels in die Hohlräume einlagerbar, in den Hohlräumen bei Bedarf fixierbar und – falls gewünscht – im implantierten Zustand unter definierten Bedingungen, wie mit einer gewünschten Abgaberate, wieder abgebarbar.

Unter dem Begriff "therapeutisches Mittel" sind in der vorliegenden Patentanmeldung Medikamente im weitesten Sinne, gegebenenfalls auch radioaktives Material oder sonstige therapeutische Stoffe zu verstehen. Insbesondere kommen auch alle in der EP-A-0 875 218 genannten, als "medication" bezeichneten therapeutischen Mittel bzw. Rezeptoragonisten, Rezeptorantagonisten, Enzyminhibitoren, Neurotransmitter, Zytostatika, Antibiotika, Hormone, Vitamine, Stoffwechselsubstrate, Antimetabolite, Diuretika und dergleichen als therapeutisches Mittel in Betracht.

Eine einfache Ausbildung der Hohlräume in der Deckschicht wird vorzugsweise durch anodische Oxidierung einer Oberflächenschicht, die Teile des Trägers oder einer darauf abgeschiedenen Beschichtung sein kann, erreicht. So lassen sich auf einfache Weise gleichförmige Hohlräume definierter Dimensionen ausbilden. Eine sehr einfache Herstellung von hochgradig gleichförmigen Hohlräumen wird vorzugsweise dadurch ermöglicht, daß als Deckschicht eine

Aluminiumoxidschicht elektrolytisch auf der Fläche Oberfläche des Trägers gebildet wird. Bei einer derartigen künstlichen Oxidierung von Aluminium (Anodisierung) können in Abhängigkeit von der angelegten Spannung definierte Hohlräume gebildet werden. Neben Aluminiumoxid eignen sich hierfür insbesondere alle sogenannten Ventilmetalloxide, beispielsweise Titan- und Wolframoxide. Darüber hinaus kommt auch Magnesiumoxid in Betracht.

Durch Variation der elektrischen Spannung bei der Anodisierung können der Durchmesser der Hohlräume und die Flächendichte der Hohlräume, d. h. die Anzahl der Hohlräume pro Fläche, variiert werden. Die Länge der Hohlräume hängt von der Dauer der Anodisierung ab. Folglich kann die Form der Hohlräume in weiten Bereichen gesteuert werden, so daß eine beispielsweise im Hinblick auf ein gewünschtes Abgabeverhalten (Abgabegeschwindigkeit, Abgabemenge) optimierte Form der Hohlräume auf einfache Weise realisierbar ist. Beispielsweise sind die Hohlräume zumindest im wesentlichen röhrenartig ausgebildet und erstrecken sich von der Oberfläche der Deckschicht im wesentlichen senkrecht in das Innere der Deckschicht, wobei der Querschnitt der Hohlräume und/oder deren Öffnung im Durchmesser bzw. in der Fläche abschnittsweise reduziert sind, um gewünschte Eigenschaften zu erhalten.

Je nach Anwendungsfall und Bedarf können auch mehrere therapeutische Mittel von den Hohlräumen aufgenommen sein, die beispielsweise nacheinander und/oder mit unterschiedlicher Abgabegeschwindigkeit im implantierten Zustand wieder abgegeben werden. So können beispielsweise therapeutische Mittel unterschiedlicher Molekülgröße in unterschiedlich, angepaßt dimensionierten Hohlräumen der Deckschicht des Implantats aufgenommen sein. Bei Bedarf ist es auch möglich, die Hohlräume bzw. deren Öffnungen zur Oberfläche der Deckschicht hin im Verhältnis zu den üblicherweise in Körperflüssigkeiten, wie im Blut, befindlichen Bestandteilen, insbesondere Proteinen, klein auszubilden mit der Folge, daß ein ansonsten auftretendes Lösen bzw. Auswaschen des in den Hohlräumen befindlichen therapeutischen Mittels durch makromolekulare Blutbestandteile oder dergleichen nicht auftritt, da diese nicht in die Hohlräume eindringen können.

Die Integration der Hohlräume in die Deckschicht des Trägers ermöglicht einen verhältnismäßig dünnen Aufbau mit dementsprechend geringer Neigung zur Segmentierung, also einen Aufbau mit günstigen mechanischen Eigenschaften.

Die Ausbildung der Hohlräume an bestimmten Stellen mit verhältnismäßig geringer Flächenausdehnung relativ zur Flächenausdehnung der Deckschicht führt zu dem Vorteil, daß die mechanischen Eigenschaften der Deckschicht im wesentlichen nur von dem Material der Deckschicht und nicht von dem therapeutischen Mittel oder dergleichen in den Hohlräumen abhängen. Dementsprechend werden einerseits der Einsatz von einer hinsichtlich der gerade bei Stents großen mechanischen Beanspruchung optimierten Deckschicht und andererseits die Verwendung von hinsichtlich der Behandlung optimal geeigneten, therapeutischen Mitteln ermöglicht.

Grundsätzlich können die Hohlräume untereinander verbunden sein. Vorzugsweise sind die Hohlräume jedoch gerade im Hinblick auf eine niedrige Bauhöhe bzw. Dicke der Deckschicht getrennt voneinander ausbildet.

Insbesondere bei getreterter Ausbildung der Hohlräume ist es möglich, ein therapeutisches Mittel oder mehrere therapeutische Mittel in den Hohlräumen in unterschiedlicher Konzentration bzw. Menge oder mit unterschiedlichem Abgabeverhalten anzurufen, um beispielsweise eine gewünschte zeitlich und/oder räumlich inhomogene Dosisver-

teilung mit beispielsweise an den Enden eines Stents erhöhter Dosis zu erreichen.

Das Einbringen des therapeutischen Mittels und/oder von Komplexbildnern bzw. Bindungspartnern in die Hohlräume erfolgt vorzugsweise dadurch, daß die Hohlräume der Deckschicht evakuiert und anschließend das therapeutische Mittel oder die Komplexbildner bzw. Bindungspartner zugegeben wird bzw. werden, das bzw. die dann von den Hohlräumen aufgenommen bzw. quasi in diese eingesaugt wird bzw. werden. Bedarfswise wird dies beispielsweise für Hohlräume in bestimmten Oberflächenbereichen, insbesondere Endbereichen des Implantats wiederholt, um eine lokale Erhöhung der Menge an aufgenommenem therapeutischen Mittel zu erreichen.

Alternativ oder zusätzlich kann das Einbringen des therapeutischen Mittels oder von Bindungspartnern in die Hohlräume mittels Ultraschall, der bei Eintauchen des Implantats in das einzubringende Mittel in den Hohlräumen vorhandene Luft oder sonstige Gase entweichen läßt, erreicht bzw. unterstützt werden.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt darin, das therapeutische Mittel bzw. die therapeutischen Mittel in den Hohlräumen bedarfsgerecht, beispielsweise ionisch über Wasserstoffbrücken, über Komplexbildner, durch

Van der Waals-Kräfte, oder dergleichen, zu fixieren bzw. zu binden, um eine gewünschte Abgabe bzw. Freisetzung des therapeutischen Mittels bzw. der therapeutischen Mittel zu erreichen. Ebenso sind Bindungen möglich, die chemisch bzw. enzymatisch in biologischen Systemen gespalten bzw. aufgebrochen werden und dadurch die Freisetzung bewirken. Gewünschte Eigenschaften der Hohlräume können verhältnismäßig einfach durch chemische Modifizierung der Wandungen der Hohlräume erreicht werden, insbesondere dadurch, daß für das jeweilige therapeutische Mittel geeignete Bindungspartner auf den Wandungsoberflächen chemisch fixiert werden.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß das vorschlagsgemäße Implantat auch mit nach außen offenen Hohlräumen in der Deckschicht versehen sein kann, wobei die Größe der Hohlräume so gewählt sein kann, daß Zellen oder Teile von Zellen von sich an das Implantat anschließendem Körpereewebe in die Hohlräume einwachsen können und so beispielweise eine sehr sichere Verankerung des Implantats im Körper erreicht werden kann.

Außerdem besteht die Möglichkeit, die Deckschicht bzw. die Öffnungen der Hohlräume mit einer Abdeckschicht als Schutzschicht zu überdecken. Diese Abdeckschicht kann sehr dünn ausgeführt sein, da sie im wesentlichen nur dazu dient, gewünschte Oberflächeneigenschaften oder eine Abdeckung des Materials der Deckschicht zu erreichen. Die Abdeckschicht kann – je nach Anwendungsfall – beispielsweise derart ausgebildet sein, daß sie sich im Körper, beispielweise aufgrund der Körpertemperatur, einer künstlichen Erwärmung, chemischer oder enzymatischer Einwirkungen von Flüssigkeiten oder körpereigenen Stoffen, auflöst bzw. von der Oberfläche der Deckschicht löst oder daß sie für ein in den Hohlräumen aufgenommenes therapeutisches Mittel durchlässig ist. Insbesondere kann die Abdeckschicht wie die in der EP-A-0 875 218 offenbare Beschichtung des porösen Materials ausgebildet sein.

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung anhand der Zeichnung bevorzugter Ausführungsbeispiele näher erläutert. Es zeigt:

Fig. 1 eine schematische Darstellung eines vorschlagsgemäßen, als Stent ausgebildeten Implantats im nicht aufgeweiteten Zustand;

Fig. 2 eine schematische Darstellung des Stents gemäß Fig. 1 im radial aufgeweiteten Zustand;

Fig. 3 einen schematischen Querschnitt des in ein Gefäß eingesetzten und radial aufgeweiteten Stents gemäß Fig. 2;

Fig. 4 eine ausschnittsweise Vergrößerung eines Trägers mit einer zugeordneten Deckschicht mit mehreren Hohlräumen des Implantats;

Fig. 5a, b, c ausschnittsweise Vergrößerungen von Hohlräumen der Deckschicht gemäß Fig. 4 und einer zugeordneten Abdeckschicht; und

Fig. 6, 7 elektronenmikroskopische Aufnahmen einer Aluminiumoxidschicht mit Hohlräumen in unterschiedlichen Vergrößerungen.

Ein vorschlagsgemäßes Implantat 1 ist in den Fig. 1 bis 3 schematisch dargestellt. Das Implantat 1 weist im vorliegenden Ausführungsbeispiel die Form eines Stents auf, also eines im wesentlichen röhrenförmigen Einsatzes für Gefäße, wie den Fig. 1 und 2 zu entnehmen ist.

Das Implantat 1 bzw. der Stent weist einen vorzugsweise metallischen oder metallisierten Träger 2 auf. Der Träger 2 ist hier verformbar ausgebildet, so daß der Stent radial aufgeweitet werden kann. Die Fig. 1 zeigt den Stent im nicht aufgeweiteten Zustand, Fig. 2 im radial aufgeweiteten Zustand.

Die Fig. 3 zeigt den Stent im radial aufgeweiteten Zustand in einem Gefäß 3, wobei der Stent bzw. das Implantat 1 mit seiner Außenseite an der Innenseite der Gefäßwandung anliegt und so das beispielsweise dilatierte Gefäß 3 innen abstützt. Das Gefäß 3 stellt also Körpergewebe dar, das mit dem Träger 2 in Kontakt steht. Weiter steht der Träger 2 bzw. das Implantat 1 mit Körperflüssigkeiten, wie Blut 4, die beispielsweise durch das Gefäß 3 und den Stent hindurchströmen, in Kontakt.

Dem Träger 2 ist mindestens ein therapeutisches Mittel bzw. Medikament 5 zugeordnet, das auf bzw. im Träger 2 fixiert ist, wie der schematischen ausschnittsweisen Vergrößerung eines Oberflächenbereichs des Trägers 2 mit einer zugeordneten, teilweise weggeschnittenen Deckschicht 6 gemäß Fig. 4 zu entnehmen ist. Die Deckschicht 6 ist hier vorzugsweise auf der gesamten Oberfläche 7 des Trägers 2 aufgebracht, beispielsweise durch elektrolytische Abscheidung und Oxidierung oder Plasmabeschichtung. Alternativ könnte die Deckschicht 6 jedoch auch durch eine Oberflächenschicht des Trägers 2, abhängig vom Material des Trägers 2 und der gewünschten Zusammensetzung und Ausbildung der Deckschicht 6, gebildet sein.

Die Deckschicht 6 weist auf ihrer dem Träger 2 abgewandten Oberfläche 8 eine Vielzahl von verteilten, zueinander beabstandeten Öffnungen 9 und sich daran anschließenden Hohlräumen 10 auf. Das therapeutische Mittel 5, auf das später noch näher eingegangen wird, ist in den Hohlräumen 10 aufgenommen und ggf. chemisch fixiert, wie später noch anhand Fig. 5a näher erläutert.

Die Hohlräume 10 sind hier im wesentlichen röhrenförmig ausgebildet und jeweils endseitig geschlossen. Sie erstrecken sich ausgehend von der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 im wesentlichen senkrecht zum Träger 2 hin.

Insbesondere erstrecken sich die Hohlräume 10 weder bis zur Oberfläche 7 des Trägers 2 noch in den Träger 2 hinein, sondern enden jeweils blind in der Deckschicht 6 und sind durch eine Sperrsicht 11 der Deckschicht 6 von der Oberfläche 7 des Trägers 2 getrennt. Hierdurch wird eine zumindest weitgehende Abdichtung der gesamten Oberfläche 7 des Trägers 2 gegenüber Körpergeweben und -flüssigkeiten erreicht. Wichtig ist dabei eine hohe chemische Stabilität der Deckschicht 6 im Körper.

Die Hohlräume 10 sind hier im wesentlichen kreiszyklisch ausgebildet. Sie könnten jedoch auch einen polygonalen Querschnitt oder eine unregelmäßige Querschnittsform aufweisen. Die Hohlräume 10 erstrecken sich hier im

wesentlichen parallel zueinander und sind voneinander getrennt, ohne daß die Hohlräume 10 untereinander verbunden sind. Dies ist jedoch nicht unbedingt erforderlich; ggf. könnten in der Deckschicht 6 auch Verbindungen zwischen den Hohlräumen 10 untereinander bestehen.

Die Deckschicht 6 besteht vorzugsweise aus Aluminiumoxid, das insbesondere elektrolytisch auf der Oberfläche 7 des Trägers 2 abgeschieden bzw. gebildet wird. Bei der elektrolytischen Oxidierung kann der Durchmesser der Öffnungen 9 bzw. der Hohlräume 10 sehr einfach durch entsprechende Einstellung der angelegten Spannung verändert werden. Hierbei ergibt sich etwa ein Durchmesser von 1,2 bis 1,4 nm pro 1 V anodischer Spannung.

Die Deckschicht 6 bzw. nicht oxidiertes Deckschichtmaterial, wie Aluminium, kann alternativ beispielsweise durch Plasmabeschichten auf die Oberfläche 7 des Trägers 2 aufgebracht und ggf. anschließend oxidiert werden. Dies ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn nur eine außenseitige Beschichtung gewünscht ist; eine zusätzliche innenseitige Beschichtung ist auf diese Weise jedoch auch möglich.

Die Herstellung der Deckschicht 6 ist jedoch nicht auf die voranstehenden Beispiele beschränkt, beispielsweise könnte auch eine Oxidierung einer entsprechenden Oberflächenschicht des Trägers 2 in Betracht kommen. Des Weiteren ist das Material für die Deckschicht 6 nicht auf Aluminiumoxid beschränkt, sondern beispielsweise sind auch Magnesiumoxid und/oder Titanoxid einsetzbar. Darüber hinaus sind neben Oxiden insbesondere auch keramische Materialien zur Bildung der Deckschicht 6 einsetzbar, wesentlich sind die mechanischen Eigenschaften der resultierenden Deckschicht 6 und vorzugsweise die Ausbildung der Hohlräume 10 zur Aufnahme des therapeutischen Mittels 5.

Die schematische, vergrößerte Schnittdarstellung eines Hohlräums 10 gemäß Fig. 5a veranschaulicht die mögliche Fixierung des therapeutischen Mittels 5 in den Hohlräumen 10 der Deckschicht 6. Die Wandung 12 des Hohlräums 10 ist beispielsweise mit Reaktionspartnern, wie Komplexbildnern 13, die beispielsweise durch Silanisierung in den Hohlräumen 10 bzw. an deren Wandungen 12 gebunden sind, versehen.

Anstelle der in Fig. 5a beispielhaften Komplexbildner 13 können die Wandungen 12 der Hohlräume 10 bei Bedarf auch mit anderen, eine gewünschte Bindung des therapeutischen Mittels 5 hervorrufenden Bindungspartnern versehen sein. Alternativ ist vorzugsweise mindestens ein therapeutisches Mittel 5 von den Hohlräumen 10 aufgenommen, ohne daß es darin gebunden bzw. fixiert ist. Insbesondere in diesem Fall ggf. aber auch ansonsten ist vorzugsweise auf der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 eine Abdeckschicht 14 vorgesehen, die auch die Hohlräume 10 bzw. deren Öffnungen 9 überdeckt. Die Abdeckschicht 14 dient insbesondere dazu, ein vorzeitiges Entweichen bzw. Freisetzen des therapeutischen Mittels 5 aus den Hohlräumen 10, also vor dem Implantieren des Implantats 1, zu verhindern. Jedoch kann die Abdeckschicht 14, insbesondere wenn es sich bei dem therapeutischen Mittel 5 um radioaktives Material handelt, auch einer Verhinderung eines unmittelbaren Kontakts von Körpergewebe und/oder -flüssigkeiten mit dem therapeutischen Mittel 5 dienen. Da die Gesamtfläche der Öffnungen 9 vorzugsweise kleiner, insbesondere wesentlich kleiner, als die Kontaktfläche der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 mit der Abdeckschicht 14 ist, kann die Abdeckschicht 14 unabhängig von dem therapeutischen Mittel 5, je nach gewähltem Material für die Deckschicht 6 und die Abdeckschicht 14, sehr gut auf der Deckschicht 6 haften. Vorzugsweise bilden die Wandungen 12 der Hohlräume 10 eine im Verhältnis zur Oberfläche 8 der Deckschicht 6 wesentlich größere innere Oberfläche insbesondere bei gewünschter Fixierung des the-

rapeutischen Mittels in den Hohlräumen 10.

Wesentlich ist, daß die Deckschicht 6 und die gegebenenfalls vorgesehene Abdeckschicht 14 so dimensioniert und ausgebildet sind, daß eine Segmentierung, beispielsweise bei der radialen Aufweitung des Stents, mit Sicherheit ausgeschlossen ist. Hierzu beträgt die Dicke der Deckschicht 6 vorzugsweise weniger als 1,5 µm, vorzugsweise maximal 200 nm und insbesondere 30 nm bis 150 nm.

Fig. 5b zeigt in einer zu Fig. 5a korrespondierenden, ausschnittsweise Schnittdarstellung eine alternative Ausführungsform mit modifizierten Hohlräumen 10. Hier sind die Hohlräume 10 in einem Schnitt senkrecht zur Hauptstreckungsebene der Deckschicht 6 etwa flaschenförmig ausgebildet bzw. weisen jeweils einen verengten Abschnitt 15 im Bereich der Öffnung 9, einen sich auf der der Öffnung 9 entgegengesetzten Seite an den Abschnitt 15 anschließenden Übergangsabschnitt 16 mit zunehmenden Querschnitt und einen sich schließlich daran anschließenden Endabschnitt 17 mit dem größten Querschnitt bzw. Durchmesser auf. Bei diesem Ausführungsbeispiel begrenzt der im Querschnitt bzw. Durchmesser verringerte Abschnitt 15 die Abgaberate bzw. -geschwindigkeit, mit der das therapeutische Mittel 5 aus den Hohlräumen 10 im implantierten Zustand bei entfernter bzw. durchlässiger Abdeckschicht 14 abgegeben wird. Je nach Dimensionierung – bei elektrolytischer Anodisierung durch Variation der Spannung – der Hohlräume 10 kann somit eine gewünschte Abgaberate erreicht werden.

Bei Bedarf kann die Reihenfolge der in Fig. 5b beispielhaft dargestellten Abschnitte 15 bis 17 der Hohlräume 10 auch umgekehrt werden, so daß der den größten Durchmesser bzw. Querschnitt aufweisende Abschnitt 17 sich zur Oberfläche 8 hin öffnet, um eine zunächst sehr starke bzw. hohe Abgaberate und anschließend eine verringerte Abgaberate zu erreichen. In jedem Fall kann durch die Form bzw. Dimensionierung der Hohlräume 10 eine gewünschte zeitliche und ggf. auch räumliche Verteilung der Dosis an abgegebenem bzw. freigesetztem therapeutischen Mittel 5 festgelegt werden. Wesentlich ist dabei die definierte Ausbildung der Hohlräume 10.

In Fig. 5b ist beispielhaft angedeutet, daß ein einziges therapeutisches Mittel 5 von den Hohlräumen 10 aufgenommen ist. Bedarfswise können auch verschiedene therapeutische Mittel 5, beispielsweise geschichtet, von den Hohlräumen 10 aufgenommen sein, um ein sukzessives Freisetzen der verschiedenen therapeutischen Mittel 5 zu erreichen. Alternativ oder zusätzlich können auch verschiedene therapeutischen Mittel 5 in beispielsweise unterschiedlich ausgebildeten und/oder mit unterschiedlichen Bindungspartnern versehenen Hohlräumen 10 der Deckschicht 6 aufgenommen sein, um eine gegebenenfalls gleichzeitige Abgabe verschiedener therapeutischer Mittel 5 in gewünschter Dosis erreichen zu können.

Fig. 5c zeigt in einer zu den Fig. 5a und 5b korrespondierenden Darstellung ein weiteres Ausführungsbeispiel des Implantats 1 mit nochmals modifizierten Hohlräumen 10 zur Erläuterung der unterschiedlichen Realisierungsmöglichkeiten. In diesem Fall weisen die Hohlräume 10 jeweils einen ersten, sich zur Oberfläche 8 der Deckschicht 6 hin öffnenden Abschnitt 18 und mehrere sich an den Abschnitt 18 an dem der Öffnung 9 entgegengesetzten Ende anschließende, in ihrem Durchmesser bzw. Querschnitt wesentlich gegenüber dem Abschnitt 18 reduzierte Abschnitte 19 auf. Die sich wurzel- bzw. fortsetzartig an die Abschnitte 18 der Hohlräume 10 anschließenden Abschnitte 19 bewirken aufgrund ihres verringerten Durchmessers bzw. Querschnitts eine beispielsweise gegenüber den Abschnitten 18 verlangsamte Abgabe bzw. Freisetzung eines aufgenommenen therapeutischen Mittels 5 im Vergleich zu der Abgabe bzw.

Freisetzung von den Abschnitten 18. Gegebenenfalls können die Abschnitte 18 und die Abschnitte 19 der Hohlräume 10 auch mit unterschiedlichen therapeutischen Mitteln 5 versehen bzw. befüllt werden, wobei auch die Länge der Abschnitte 18 und 19, d. h. deren Erstreckung senkrecht zur Hauptebene bzw. Oberfläche 8 der Deckschicht 6, zueinander und insgesamt an ein gewünschtes Abgabeverhalten angepaßt werden können.

Um eine ausreichend hohe Dosis erreichen zu können, bedarf es einer bestimmten Menge des bzw. der therapeutischen Mittel(s) 5, das von den Hohlräumen 10 aufgenommen wird. Vorzugsweise sind etwa  $10^8$  bis  $10^{11}$  Hohlräume pro  $\text{cm}^2$  der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 vorgesehen.

Fig. 6 und 7 stellen elektronenmikroskopische Aufnahmen einer Oberfläche einer Aluminiumoxidschicht bei unterschiedlicher Vergrößerung dar. Es ist deutlich erkennbar, wie gleichmäßig verteilt und ausgebildet die hell erscheinenden, rohrförmigen Hohlräume in der Aluminiumoxid-schicht sind.

#### Patentansprüche

- Implantat (1) mit einem Träger (2), insbesondere aus Metall, und mit einer den Träger (2) zumindest teilweise, insbesondere in mit Körperegewebe und/oder Flüssigkeiten in Kontakt tregenden Bereichen überdeckenden Deckschicht (6), dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) zumindest im wesentlichen aus Metalloxid und/oder keramischem Material besteht.
- Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) zumindest im wesentlichen aus Aluminium-, Magnesium-, Tantal-, Eisen- und/oder Titanoxid besteht.
- Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger (2) mit einer elektrolytisch aufgebrachten bzw. oxidierten Deckschicht (6) versehen ist.
- Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger (2) mit einer im Plasmabeschichtungsverfahren, insbesondere aus der Dampfphase, aufgebrachten Deckschicht (6) versehen ist.
- Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) durch eine insbesondere oxidierte Oberflächenschicht des Trägers (2) gebildet ist.
- Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) zumindest im wesentlichennickelfrei ist.
- Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) nur auf außenseitigen oder sowohl auf außenseitigen als auch auf innenseitigen Oberflächenabschnitten des Trägers (2) ausgebildet ist.
- Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) im wesentlichen gleichmäßig dick ausgebildet ist.
- Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) eine insbesondere für Körperfliessigkeiten undurchlässige, vorzugsweise die gesamte Oberfläche (7) des Trägers (2) bedeckende Sperrsicht (11) bildet.
- Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) eine Vielzahl von insbesondere zumindest im wesentlichen gleichmäßigen bzw. insbesondere zumindest im wesentlichen gleichförmigen Hohlräumen (10) mit diskreten bzw. separaten Öffnungen (9) zur Oberfläche (8) der Deckschicht (6) insbesondere zur Aufnahme min-

destens eines therapeutischen Mittels (5) aufweist.

11. Implantat nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) zumindest im wesentlichen länglich, insbesondere röhren-, mulden- und/oder porenaartig ausgebildet und/oder jeweils zumindest einseitig verschlossen sind. 5

12. Implantat nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) voneinander beabstandet bzw. getrennt ausgebildet sind und/oder daß die Hohlräume (10) zumindest im wesentlichen parallel zueinander und/oder zumindest im wesentlichen senkrecht zur Oberfläche (7, 8) der Deckschicht (6) 10 und/oder des Trägers (2) verlaufen.

13. Implantat nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) Hohlräume (10) mit unterschiedlichen Querschnitten und/oder Volumina und/oder Öffnungsflächen zur Oberfläche (8) der Deckschicht (6) aufweist und/oder daß die Hohlräume (10) jeweils Abschnitte mit unterschiedlichen bzw. zu- und/oder abnehmenden Querschnitten 15 aufweisen und/oder verzweigt sind.

14. Implantat nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) ausschließlich in der Deckschicht (6) ausgebildet sind.

15. Implantat nach einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) über zumindest einen Teil der Oberfläche (8) der Deckschicht (6) verteilt angeordnet sind. 25

16. Implantat nach einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) bzw. 30 deren Öffnungen (9) mit einer Flächendichte von  $10^8$  bis  $10^{11}/\text{cm}^2$  über die Oberfläche (8) der Deckschicht (6) verteilt sind.

17. Implantat nach einem der Ansprüche 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Fläche der Öffnungen (9) höchstens 50% der Oberfläche (8) der Deckschicht (6) beträgt. 35

18. Implantat nach einem der Ansprüche 10 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) mindestens ein in den Hohlräumen (10) aufgenommenes therapeutisches Mittel (5) aufweist. 40

19. Implantat nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Mittel (5) an Wandungen (12) der Hohlräume (10), insbesondere über Komplexbildner (13), chemisch gebunden ist. 45

20. Implantat nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Mittel (5) derart in den Hohlräumen (10) gebunden bzw. fixiert ist, daß das therapeutische Mittel (5) bei Überschreiten einer vorbestimmten Temperatur und/oder durch körperspezifische Stoffe, Körperflüssigkeiten, Enzyme oder Aktivierungsstoffe oder durch Einwirkung einer sonstigen Aktivierung, wie Laser oder Ultraschall, vom Implantat (1) im implantierten Zustand abgeben wird. 50

21. Implantat nach einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) mindestens zwei in den Hohlräumen (10) derart aufgenommene therapeutische Mittel (5) aufweist, daß die Mittel (5) nacheinander und/oder mit unterschiedlicher Geschwindigkeit und/oder in unterschiedlicher Menge im implantierten Zustand abgabbar sind. 55

22. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) bzw. die Öffnungen (9) der Hohlräume (10) durch eine Abdeckschicht (14) zumindest temporär überdeckt 60 bzw. verschlossen sind.

23. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) als

Stent ausgebildet ist.

24. Verwendung eines Implantats mit einem Träger, insbesondere aus Metall, und mit einer den Träger zumindest in mit Körpergewebe und/oder -flüssigkeiten in Kontakt tretenden Bereichen überdeckenden Deckschicht, die zumindest im wesentlichen aus Metalloxid und/oder keramischem Material besteht, zur Verhinderung bzw. Minimierung eines übermäßigen Zellwachstums in der Umgebung des implantierten Implantats. 25

25. Verwendung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 23 ausgebildet ist.

26. Verfahren zur Herstellung eines nach einem der Ansprüche 1 bis 23 ausgebildeten Implantats, dadurch gekennzeichnet, daß zur Bildung der Deckschicht eine Oberflächenschicht des Trägers oder eine auf den Träger aufgebrachte Beschichtung anodisch oxidiert wird.

27. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die zu oxidierende Oberflächenschicht bzw. Beschichtung zumindest im wesentlichen aus Aluminium, Magnesium, Tantal, Eisen und/oder Titan besteht.

28. Verfahren nach Anspruch 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß die elektrische Spannung zum Oxidieren so gewählt wird, daß Hohlräume gewünschten Durchmessers in der Deckschicht gebildet werden.

29. Verfahren nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Spannung während des Oxidierens so variiert wird, daß die Anzahl und/oder der Durchmesser der Hohlräume in Abhängigkeit vom Abstand zur Oberfläche der der Deckschicht variieren.

30. Verfahren zur Herstellung eines insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 23 ausgebildeten Implantats, wobei das Implantat einen Träger mit einer Vielzahl von nach außen offenen Hohlräumen und mindestens ein therapeutisches Mittel zur Aufnahme in den Hohlräumen aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat zur Evakuierung der Hohlräume unter Unterdruck gesetzt und anschließend das therapeutische Mittel und/oder ein das therapeutische Mittel in den Hohlräumen bindendes Bindungsmittel den Hohlräumen, insbesondere durch Eintauchen des Implantats in das therapeutische Mittel bzw. das Bindungsmittel, zugeführt und der Druck wieder normalisiert wird und/oder daß das therapeutische Mittel und/oder ein das therapeutische Mittel in den Hohlräumen bindendes Bindungsmittel mittels Ultraschall, insbesondere bei in das therapeutische Mittel bzw. in das Bindungsmittel eingetauchtem Implantat, in die Hohlräume eingebracht wird.

Hierzu 7 Seite(n) Zeichnungen

**- Leerseite -**

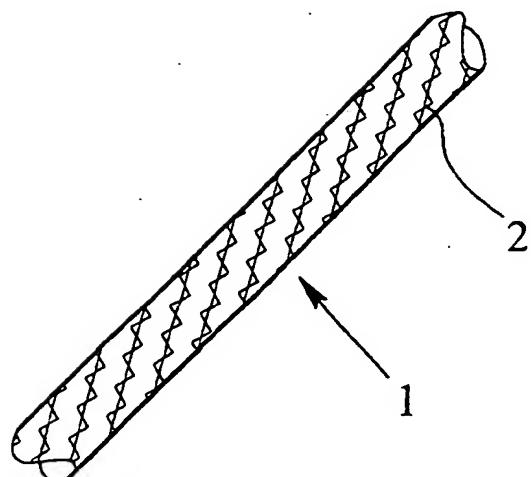


Fig. 1

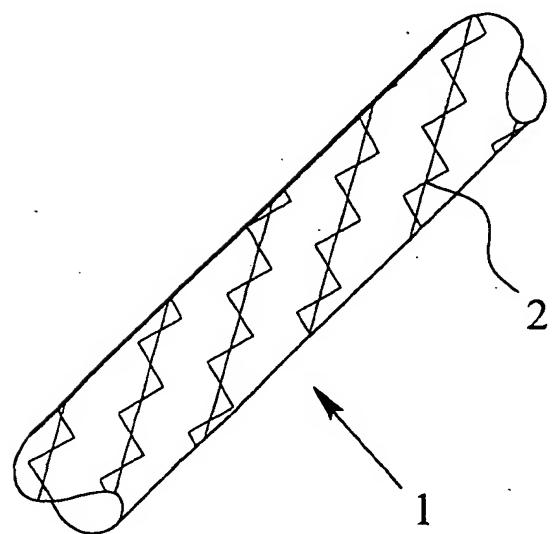


Fig. 2

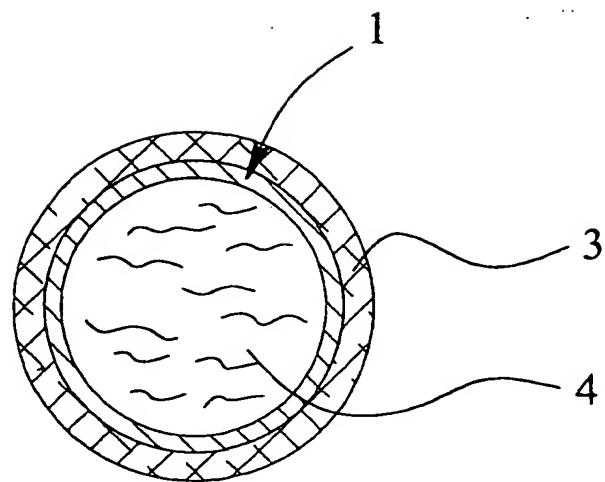


Fig. 3

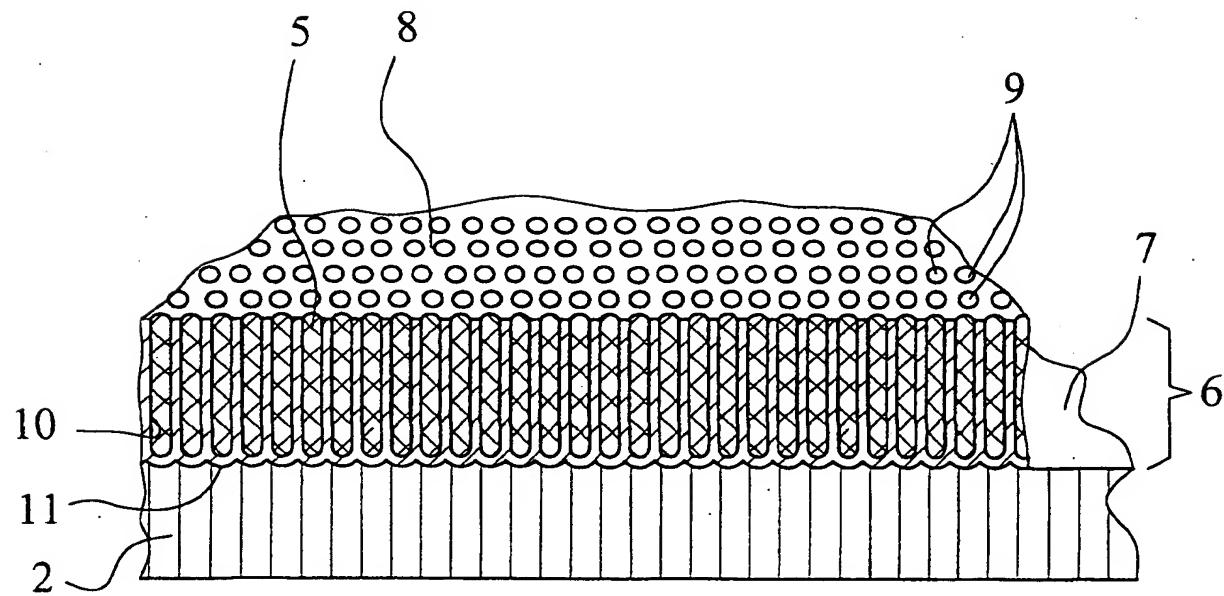


Fig. 4

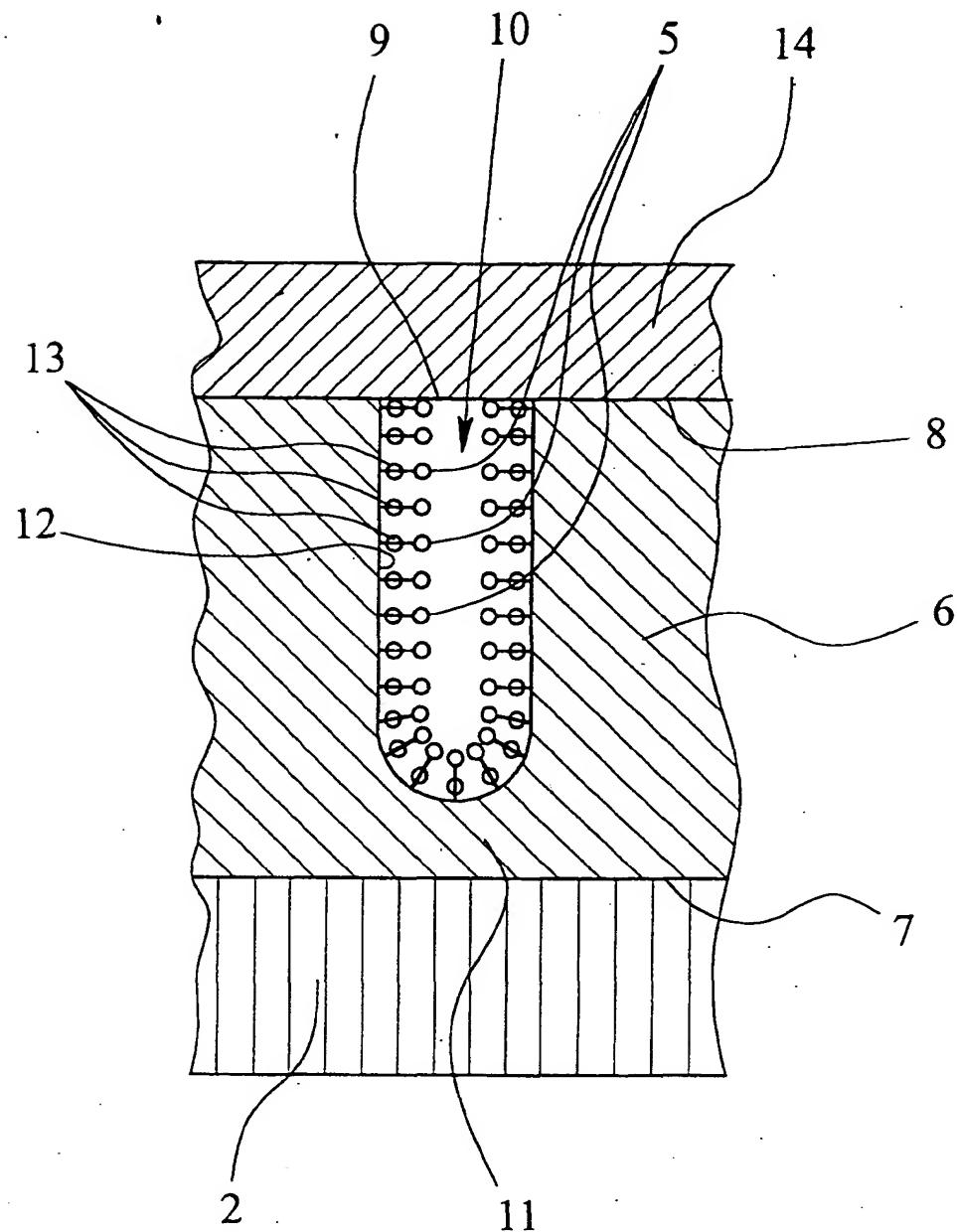


Fig. 5a

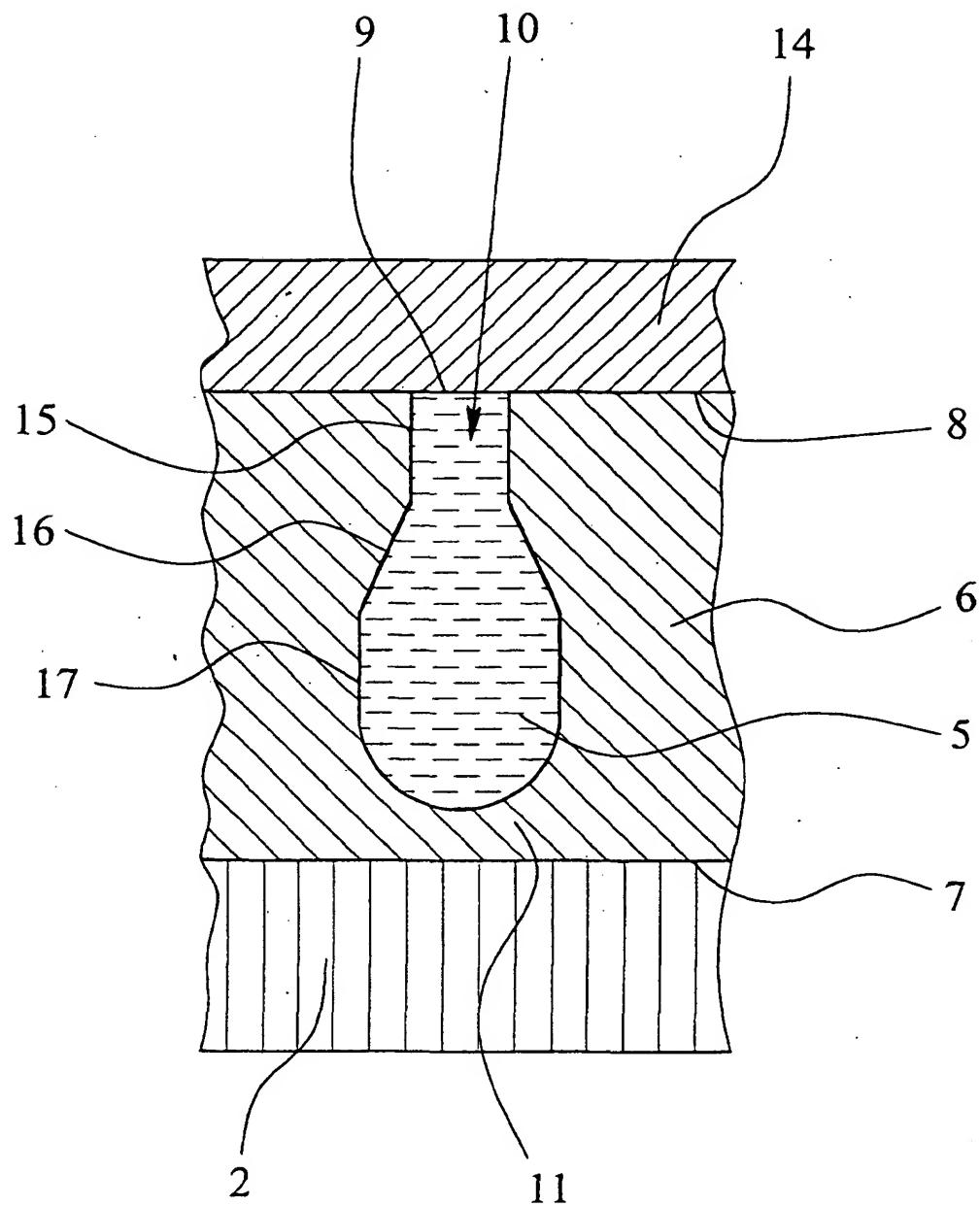


Fig. 5b

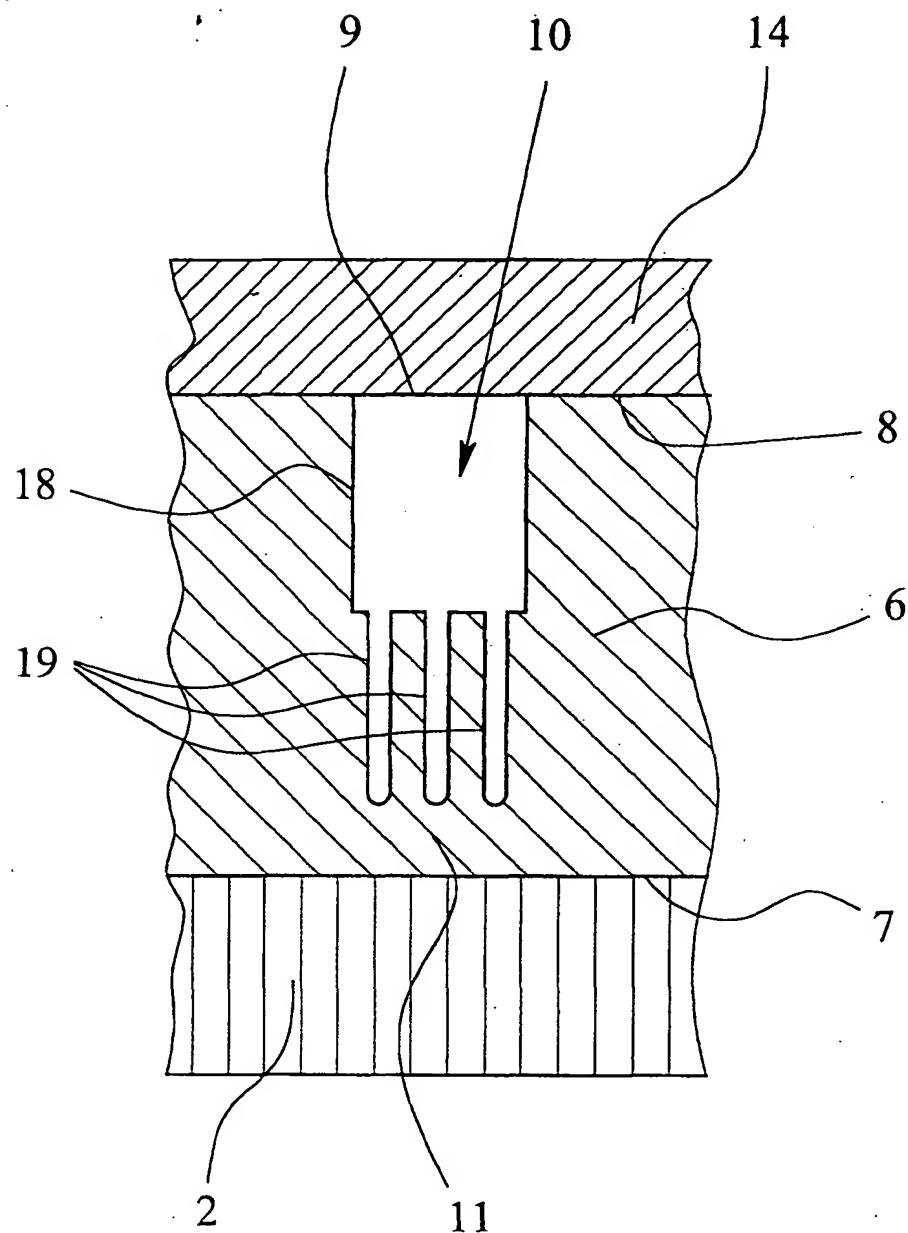


Fig. 5c

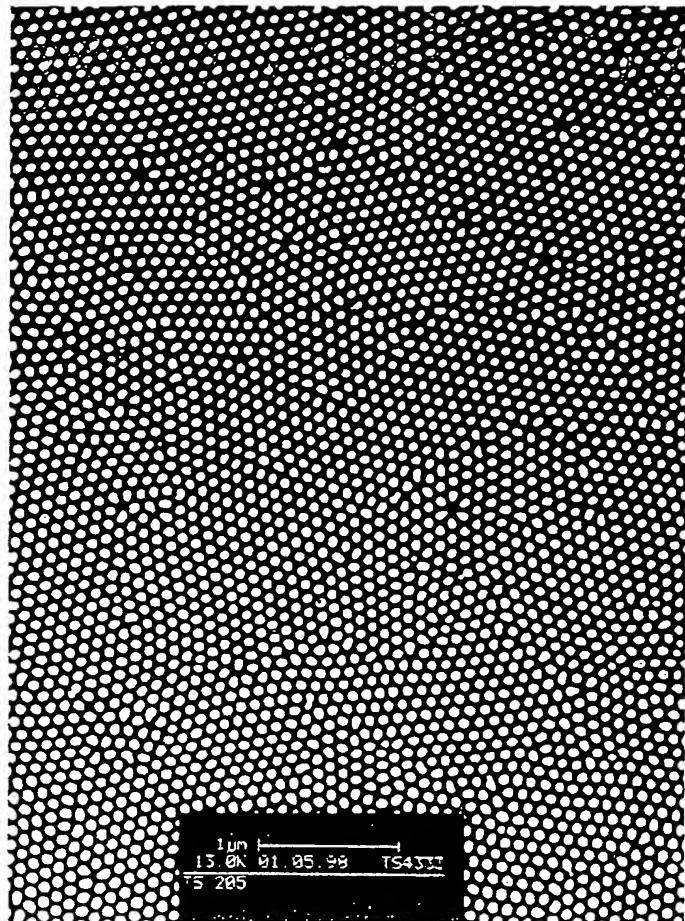


Fig. 6

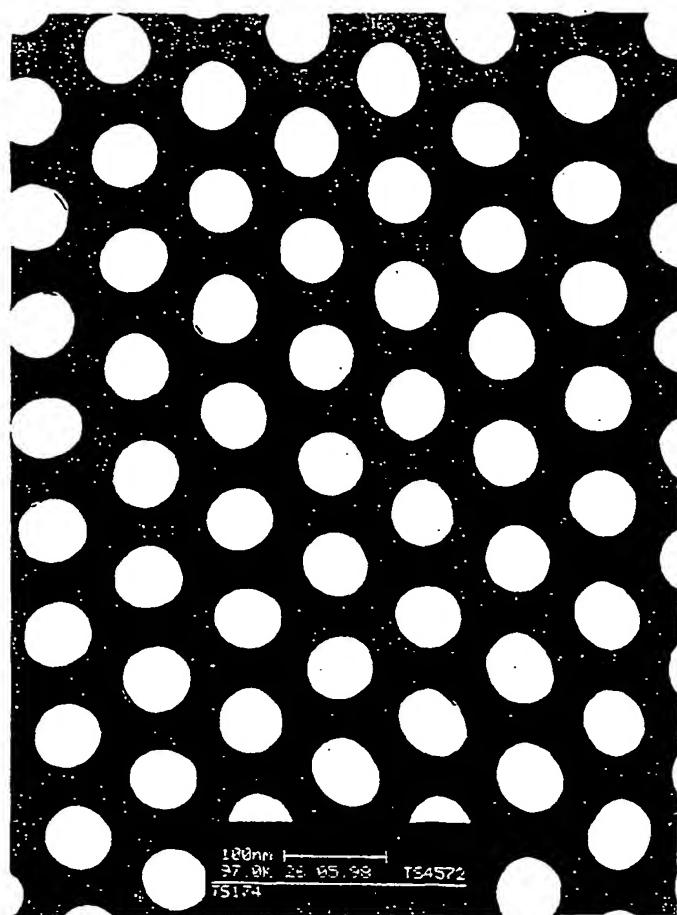


Fig. 7